



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE CURSO DE
NUTRIÇÃO

Influência da dieta no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Aluna: Gabriela Soares da Costa

Orientadora: Prof. Ms. Michele Ferro de Amorim

Brasília, 2018

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crônica, complexa e potencialmente fatal que pode afetar diversos tecidos e órgãos devido à produção de auto anticorpos (WEIDENBUSCH, 2017). A patologia pode acometer qualquer gênero e idade, porém a maioria dos casos é paciente do sexo feminino com média de idade de 32,5 anos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2016). Em questões numéricas, a taxa de mortalidade no território nacional foi de 4,76 mortes a cada 105 habitantes, avaliada nos anos de 2002-2011. (COSTI, 2017).

Além das alterações metabólicas da própria doença, o paciente se depara com efeitos a longo termo da utilização de corticoides, antimaláricos, como a hidroxicloroquina, por exemplo, e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetil) sendo a base do tratamento e/ou controle da doença. (GOTTSCHALK, 2015).

Os corticoides também afetam o quadro nutricional do paciente, reduzindo a disponibilidade de vitaminas e minerais, além de aumentar consideravelmente o risco de doenças cardíacas. (ROSSONI, 2009). Não só os aspectos medicamentosos, que irão controlar a doença a nível molecular, precisam ser reforçados, mas também o aspecto psicossocial, onde há grande prevalência de casos de depressão em pacientes diagnosticados com LES, e dietético que ainda é um campo que necessita ser estudado e incorporado de forma efetiva no tratamento da patologia. (BRAGA, 2014).

As principais causas de mortalidade relacionadas à nefrite lúpica, uma inflamação renal causada pelo LES, nos Estados Unidos são: hipertensão (31%), diabetes (24%) e o aumento do risco de doenças coronarianas (15%). (NIEVES, 2016). Já no Brasil, uma pesquisa realizada afirma que as principais causas de mortalidade em pacientes portadores de LES são complicações no sistema respiratório (26,4%) e no sistema circulatório (20,7%). (COSTI, 2017). Essas são algumas das doenças mais comuns associadas ao quadro inflamatório dos lúpus, que podem ser controladas por meio da terapia dietética. (KLACK, 2012).

Desregulação imune e níveis elevados de proteína C-reativa presentes em paciente com LES estão associadas a doenças cardiovasculares (DC), podendo inclusive desencadear uma série de outras patologias. Os pacientes diagnosticados com LES possuem metabolismo comprometido de lipoproteínas, resultando em baixos níveis de HDL (lipoproteínas de alta densidade) e altos níveis de TG (triglicerídeos), aumentando o risco de aterosclerose. De

acordo com Borges et al. (2016) a suplementação de ômega-3 é bastante promissora, mostrando a diminuição dos níveis de proteína C-reativa e níveis inflamatórios, esse fator pode auxiliar na diminuição das chances de agravamento de DC e na possibilidade de diminuição da mortalidade dos pacientes diagnosticados com LES.

Um estudo demonstrou que a maioria dos pacientes com lúpus possuem uma dieta inadequada, podendo resultar em um aumento dos riscos de inflamação, que está diretamente ligado com a obesidade e aumento dos níveis de citocinas pró- inflamatórias. Todo esse quadro coloca o paciente em risco de desenvolver diabetes. (BORGES, 2012).

A terapia nutricional em pacientes diagnosticados com LES é um assunto de grande relevância, uma vez que a dieta pode atuar reduzindo os efeitos adversos dos medicamentos administrados diariamente. Diante do exposto, este estudo teve por objetivo avaliar a influência de macro e micronutrientes, separadamente, no tratamento de pacientes diagnosticados com LES, a fim de propor a melhora da qualidade de vida e diminuir a mortalidade dos pacientes devido às patologias e sintomas associados à doença.

METODOLOGIA

A pesquisa em questão é uma revisão bibliográfica elaborada a partir de artigos científicos presentes nas bases de dados PUBMED, SCIRP e na plataforma de busca integrada disponibilizada pelo catálogo online da biblioteca do Centro Universitário de Brasília. Para busca dos periódicos foram utilizadas as seguintes palavras-chave nos idiomas inglês e português: ‘lúpus eritematosos sistêmico’, ‘dieta’, ‘nutrição’, ‘obesidade’, ‘doenças cardiovasculares’, ‘micronutrientes’, ‘alimento’. Foram excluídos todos os artigos que não tratavam da associação entre alimentação e sinais e sintomas dos lúpus eritematoso sistêmico.

A pesquisa foi filtrada por: data de publicação do período de 2005-2017, somente textos completos e fontes de revistas acadêmicas, as palavras foram pesquisadas em adição ao nome da doença (Ex.: lúpus eritematosos sistêmicos mais nutrição). Após a pré-seleção de 111 artigos pela leitura dos títulos, seguiu-se com a leitura dos resumos e aqueles que não atenderam ao objetivo proposto pelo presente trabalho foram excluídos, quanto 30 aos remanescentes, foram lidos e estudados na íntegra.

REVISÃO DA LITERATURA

Quatorze estudos foram analisados na presente pesquisa, dos quais todos foram realizados objetivando analisar a relação existente entre a nutrição e o LES. Em se tratando de macronutrientes foram encontrados artigos experimentais envolvendo lipídeos, carboidratos e restrição calórica, no geral, quanto aos micronutrientes, foram encontrados estudos referentes às vitaminas D, E e C; e sódio, além de alimentos funcionais como a geléia real e a semente de abóbora.

1.0. Macronutrientes envolvidos no LES

1.1. *Lipídeos e Carboidratos*

A escolha dos lipídeos em uma abordagem dietética para um paciente com lúpus é primordial, devido às DC correlacionadas aos efeitos da administração medicamentosa.

A capacidade de imunoregulação do ômega-3(n-3), encontrada em peixes de água fria, poderia de certa forma amenizar a hiperatividade de células T e B; e citocinas que danificam as células. (PESTKA, 2014).

Um estudo realizado por Pestka et al. (2014) feito em ratas NZBWF1/J, com 3 semanas de idade, mantidas em gaiolas sem nenhum patógeno, observou a queda de proteinúria e lesões mínimas ou quase inexistentes nos rins dos suplementados com ômega-3 em comparação com os grupos suplementados com óleo de milho e girassol, foi também possível observar que houve supressão do CD4+ no órgão. Além de queda dos anticorpos plasmáticos e diminuição da expressão de IL-10, IL-8 e Tifa. Para observação dos resultados, de proteinúria foram feitos exames periódicos de urina, e para os demais resultados, as ratas foram sacrificadas para observação dos tecidos. Já, Arriens et al. (2015) realizou um estudo em pacientes com lúpus, separados em grupo placebo e controle, o estudo foi randomizado e os pacientes não foram informados em que grupo estariam, foi suplementado n-3 e observou um impacto positivo na fadiga, logo, na qualidade de vida geral dos controles, assim como a diminuição de marcadores inflamatórios.

Comprovando positivamente os efeitos do óleo de peixe, o estudo de Lozovoy et al. (2015) observou a queda dos marcadores de atividade da doença (C3 e SLEDAI) assim como o aumento de adiponectina e diminuição dos níveis de leptina, os 62 pacientes estudados eram diagnosticados com LES, escolhidos em um ambulatório de Londrina, separados em grupo suplementado e placebo. Em contrapartida, estudos de Bello et al. (2013) e Borges et al. (2016) afirmam que a suplementação do ômega-3 não diminui a atividade da doença assim como, os níveis de marcadores inflamatórios (IL-6 e IL-10), e mostra que administração do

mesmo por fontes alimentares aumentou a atividade do LDL, podendo ser fator de risco no desenvolvimento de DC. O estudo de Bello et al. (2013) foi um duplo-cego, placebo controlado com 85 pacientes diagnosticados com LES e com baixa atividade da doença, assim como o estudo de Borges et al. (2016) também randomizado, com 49 mulheres diagnosticadas com LES, divididas em 2 grupos (suplementado e placebo).

A obesidade é muito comum em pacientes diagnosticados com LES, logo, uma das abordagens nutricionais efetivas seria uma dieta de baixo índice glicêmico, com carboidratos complexos e/ou uma dieta com calorias restritas. (BORGES, 2012).

Estudo de Davies et al. (2012) realizado com 23 mulheres, estado estável do LES e IMC >25kg/m², tomando doses de 5-20mg diários de prednisona, utilizou dois grupos, em que o primeiro recebeu uma dieta de baixo índice glicêmico com 10-15% da dieta de carboidratos e 60% de lipídeos e o grupo 2, recebeu uma dieta que consistia em 50% de carboidratos e 30% de lipídeos. Ambas tiveram efeitos benéficos em relação a perda de peso e diminuição de fadiga. O ganho de peso está diretamente relacionado com o uso contínuo de corticoides e o aparecimento de DC. Portanto, a abordagem nutricional pode contribuir para perda de peso evitando o aparecimento de DCs. O estudo ainda afirma que não há uma abordagem mais correta, mas sim um balanço entre as duas abordagens. É importante destacar a escolha dos tipos de proteínas, preferencialmente de origem vegetal e os tipos de lipídeo, preferindo fontes de n-3 e gorduras insaturadas.

Os estudos citados realizados utilizando micronutrientes estão dispostos na tabela 1.

Micronutrientes envolvidos no LES

1.1. Vitaminas

1.1.1. Vitamina D

É uma vitamina lipossolúvel, encontrada em ovos, peixes e luz solar que está diretamente relacionada à regulação do sistema imune e absorção de cálcio. A sua deficiência no organismo é muito comum atualmente. Principalmente em pacientes com LES, a vitamina D pode ser benéfica, uma vez que faz a regulação de linfócitos T e B, chaves de ações inflamatórias. Estudo feito por Lima et al. (2016) em adolescentes suplementados observou diminuição na fadiga, aumentando a qualidade de vida e diminuição da atividade da doença. O estudo foi randomizado, duplo-cego e placebo controle, os 60 pacientes diagnosticados com SLE; 3 semanas antes da seleção dos grupos foi feita um *washout* de vitamina D em todos os pacientes.

Outro estudo, realizado com adultos, observou que o calcitriol, a forma ativa da vitamina D, que a mesma aumenta a absorção de cálcio, pode restaurar os macrófagos, podendo diminuir as citocinas inflamatórias, fazendo a remodelação das células epiteliais, podendo dar resultados positivos para a saúde do coração. Porém este estudo foi feito com o grupo suplementado sendo pacientes diagnosticados com LES, em fase estável da doença e o grupo placebo eram indivíduos saudáveis. (REYNOLDS, 2016)

1.1.2. Vitamina E

A vitamina E encontrada em diversos óleos e abacate, auxilia na circulação periférica além de ter função antioxidante. A avaliação destas propriedades foi avaliada em um estudo que observou a diminuição de anti-ds-DNA, um anticorpo de dupla hélice utilizado para diagnosticar o LES, em suplementados com a vitamina e eram medicados com prednisolona. (MAESHIMA, 2006).

Um estudo na China, avaliou as consequências da falta e excesso de vitamina E em ratas MRL/lpr com LES, e observou que a baixa dose da vitamina (5g) aumentou a expectativa de vida das ratas ao contrário da alta dose (10g), que aumentou a expressão de marcadores inflamatórios. Houve sacrifício de 8 ratas em cada grupo, com 5 semanas de idade, as demais foram mantidas. (HSIEH, 2005).

1.1.3. Vitamina C

O ácido ascórbico é conhecido como antioxidante, sendo de profunda importância no quadro do lúpus, podendo controlar a ação de radicais livres e estresse oxidativo. É largamente encontrado em frutas cítricas, como laranja, limão e acerola. (TAM, 2005).

Um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado, em mulheres diagnosticadas com LES foi feito por Tam et al. 2005, independente da história pregressa de saúde cardiovascular e estágio moderado da doença, combinou a suplementação de vitamina C e E para analisar seu efeito em marcadores de estresse oxidativo e observou a diminuição da peroxidação de lipídios, porém não houveram diferenças significativas em demais fatores de estresse oxidativo ou melhoras nas células endoteliais.

1.2. *Minerais*

1.2.1. Sódio

Em seu estudo, Scrivo (2017), observou a correlação do consumo de sódio com a regulação de células T-regulatórias e linfócitos Th17, a primeira sendo supressora de células T e a segunda sendo um importante pró-inflamatório. O mesmo chegou ao resultado

que uma dieta com 5g de sódio diárias diminuíram os linfócitos Th17 após 5 semanas e aumentaram quantidade de células T-regulatórias, resultando em um benefício de redução inflamatória que seria um dos maiores problemas do Lúpus. Este estudo não consta placebos, todos os pacientes com LES estudados foram submetidos a uma dieta de baixo teor de sódio, e nas últimas 2 semanas partiram para níveis normosódicos

Os estudos citados realizados utilizando micronutrientes estão dispostos na tabela 2.

3.0 Alimentos funcionais

3.1. Geléia real

A geléia real é extraída de abelhas trabalhadoras da família *Apis mellifera*, podendo conter propriedades imunomoduladoras, anticâncer, anti-bactericida e cicatrizante. Um estudo feito em ratas (NZB \times NZW) que desenvolveram LES e morreram em 1 ano, observou várias atuações deste alimento, constatando longevidade, baixo nível de proteinúria, supressão de respostas autoimunes e diminuição da atividade do IL-10; efeitos esses podendo melhorar a qualidade de vida e atividade da doença nos estágios iniciais do Lúpus. (MANNOOR, 2009).

O primeiro estudo feito em humanos avaliando as propriedades da geléia real foi feito em 2016, suplementando crianças, porém o estudo foi de pequena escala e ensaio aberto. O mesmo observou o aumento de células regulatórias de marcadores inflamatórios, diminuindo os níveis de CD4+ e CD8+. (ZAHARAN, 2016).

3.2. Semente de abóbora

Ricas em cálcio e gorduras insaturadas, Elfiky et al. (2012) estudou os efeitos protetores do óleo da semente em relação a toxicidade de um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento do LES, a azatioprina. Foi possível a comprovação do efeito protetor, porém foram selecionados 9 grupos, com diversas quantidades de azatioprina e vitamina E, e foi demonstrado que o efeito protetor foi maior com 5mg de azatioprina. O estudo foi feito com 90 ratos, foi retirada medula óssea de 5 ratos em cada grupo e outros 5 foram sacrificados depois de 35 dias.

Os estudos citados realizados utilizando alimentos funcionais estão dispostos na tabela 3.

TABELA 1. Estudos sobre a influência dos macronutrientes no LES.

Micronutriente	Autor (ano)	Amostra (n° de participantes, sexo e idade)	Grupos	Protocolo de administração do nutriente (dose, quantidade e tempo)	Resultados
<i>Lipídeos</i>	Arriens et al. (2015)	32 mulheres, entre 26 e 49 anos de idade.	14 placebos e 18 não-placebos.	6 cápsulas diárias de óleo de peixe, sendo, 2,25 EPA e 2,25 DHA, durante 6 meses.	Diminuição: inflamação; níveis de IL-12 e IL-13. Aumento: qualidade de vida.
	Bello et al. (2013)	85 participantes, sendo 80 mulheres entre 38 e 58 anos; 5 homens entre 35 e 55 anos.	42 não-placebos e 43 placebos.	3g de ômega-3 por 12 semanas.	Diminuição: Svcam-1 e SLEDAI. Aumento: LDL colesterol
	Borges et al. (2016)	49 mulheres entre 29 e 48 anos de idade.	22 não-placebos e 27 placebos.	1g de óleo de peixe, sendo 540mg de EPA e 100mg de DHA, durante 12 semanas.	Aumento: Colesterol sérico e LDL.
	Lozovoy et al. (2015)	62 participantes, sendo 57 mulheres e 5 homens. Idade entre 34 e 60 anos.	41 não-placebo e 21 placebos.	3g de óleo de peixe (180mg de EPA e 120mg de DHA), durante 4 meses.	Diminuição: C3, C4, SLEDAI, leptina. Aumento: adiponectina.
	Pestka et al. (2014)	48 ratas NZBWF1/J com três semanas de idade.	Divididas em 3 grupos de 16.	Grupo n-3: Óleo de peixe, 540g de DHA e 50g de EPA. Grupo n-6: Óleo de milho, 612 g de ácido linoleico e 26g de ácido oleico. Grupo n-9: Óleo de girassol, 750g de ácido oleico e 140g de ácido linoleico.	Diminuição: proteinúria, produção de auto-anticorpos, níveis de mrna, TNF-a. Supressão: citocinas, quimiocinas, receptores de quimiocinas, células T e B.
<i>Carboidratos</i>	Davies et al. (2012)	23 mulheres entre 32 e 57 anos de idade	11 pacientes no grupo de dieta com baixo índice glicêmico e 12 no grupo de dieta com restrição calórica.	Grupo baixo índice glicêmico 10-15% de carboidratos e 60% de lipídeos e grupo caloria restrita 50% de carboidratos e 30% de lipídeos, durante 6 meses.	Ambas obtiveram perda de peso significativa. Baixo IG: maior diminuição de LDL, triglicerídeos, insulina e glicose rápida. Restrição calórica: maior diminuição do HDL e glicose de 2hrs.

TABELA 2. Estudos sobre a influência dos micronutrientes no LES.

Micronutriente	Autor (ano)	Amostra (n° de participantes, sexo e idade)	Grupos	Protocolo de administração do nutriente (dose, quantidade e tempo)	Resultados
Vitamina D	Lima et al. (2016)	40 adolescentes de 15 a 22 anos de idade	20 placebos e 20 não-placebos	50.000 UI/semana	Após 24 semanas: Diminuição: fadiga; Atividade da doença. Aumento: melhora na vida social. Sem alterações: proteinúria.
	Reynolds et al. (2016)	65 participantes com idade média entre 43 a 53 anos.	38 pacientes diagnosticados com LES clinicamente estáveis e 27 PL saudáveis.	400.000 e 20.000 UI/semana via oral	Diminuição: expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6). Aumento: Modulação das células endoteliais
Vitamina E	Maeshima et al. (2006)	33 mulheres de 23 a 63 anos de idade e 2 homens	12 não placebos e 24 placebos	Doses orais de 150 to 300 mg diárias de vitamina E acompanhada de prednisolona. Os pacientes tomaram a vitamina E de 3 a 48 meses.	Supressão: anti-dsDNA
	Hsieh et al. (2005)	Ratas MRL/lpr com três meses de idade	4 grupos, com 8 ratos cada, foram divididos sendo um deles placebo	Grupo 1(placebo): acetato de todo-rac-tocoferilo de 50mg/kg.	Diminuição: peroxidação lipídica. Aumento: IL-2 e longevidade do grupo E5.
				Grupo 2: 250mg/kg de E5 Grupo 3: 375mg/kg de E7.5 Grupo 4: 500mg/kg de E10	
Vitamina C + E	Tam et al. (2005)	39 mulheres com idades entre 37 e 55 anos	20 não-placebos e 19 placebos.	Foi administrado 500 mg de vitamina C e 800 UI de vitamina E por dia durante o período de 12 semanas.	Diminuição: peroxidação lipídica.
Sódio	Scriver et al. (2017)	15 mulheres entre 30 e 50 anos	Todos os pacientes foram pesquisados.	Dieta normossódica, contendo 5g de sódio/dia por 5 semanas.	Aumento: células T regulatórias.

TABELA 3. Estudos sobre a influência dos alimentos funcionais no LES.

Alimentos funcionais	Autor (Ano)	Amostra (n° de participantes, sexo e idade)	Grupos	Protocolo de administração do nutriente (dose, quantidade e tempo)	Resultados
<i>Geléia real</i>	Zahran et al. (2016)	20 crianças, sendo 18 meninas e 2 meninos. Idade de 7 a 16 anos.	-	2g/dia de geléia real	Após 3 meses: Aumento: células regulatórias Diminuição: CD4+ e CD8+.
	Mannoor et al. (2009)		-	30 uL de geléia real diluída, contendo 2g de proteína, por dia, duas ou três vezes na semana.	Aumento: longevidade; funcionalidade renal. Diminuição: proteinúria; respostas autoimunes; IL-10.
<i>Semente de abóbora</i>	Elfiky et al. (2012)	90 ratos entre 10 e 12 semanas de vida	9 grupos com 10 ratos cada, sendo 2 o placebo.	*QUADRO 1	Diminuição: Mn-PCEs; Aumento: fragmentação do DNA.

QUADRO 1. *Grupos referentes ao estudo da ação protetora do óleo de semente de abóbora.

Grupo 1(placebo): não recebeu suplementação.

Grupo 2(placebo): 0,9% NaCl.

Grupo 3: Aplicação peritoneal de 5mg/kg do óleo da semente, três vezes com intervalo de 48 hrs.

Grupo 4: Aplicação peritoneal de 10mg/kg do óleo da semente, três vezes com intervalo de 48 hrs.

Grupo 5: Suplementação oral de 4ml/kg por 10 dias.

Grupo 6: Suplementação oral de 4ml/kg por 10 dias antes do tratamento com azatioprina(5mg/kg).

Grupo 7: Suplementação oral de 4ml/kg por 10 dias depois do tratamento com azatioprina(5mg/kg).

Grupo 8: Suplementação oral de 4ml/kg por 10 dias antes do tratamento com azatioprina(10mg/kg).

Grupo 9: Suplementação oral de 4ml/kg por 10 dias antes do tratamento com azatioprina(10mg/kg).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível concluir que a abordagem dietética pode auxiliar no controle da inflamação e atividade da doença no Lúpus em diversos perfis de pacientes, não são todos os componentes alimentícios que farão grande diferença em relação ao tratamento da doença de base, mas com a combinação de quantidades e vias (alimentar e suplementação) é possível fazer o controle das doenças crônicas em detrimento das medicações e inflamação em diversos estágios da doença, podendo prolongar a vida do paciente e melhorar sua qualidade de vida.

Os lipídeos auxiliam nos marcadores inflamatórios, assim como a vitamina E e D que também auxiliam na melhora da fadiga. Os alimentos funcionais podem ser imunomoduladores e reparadores de DNA, podendo prevenir doenças associadas aos medicamentos administrados para tratar a doença.

O efeito de alimentos e compostos em relação ao Lúpus não é um assunto muito pesquisado, porém devido a mudança na alimentação e o consumo/exposição à compostos tóxicos prolongados, é possível que mais doenças autoimunes possam ser diagnosticadas em alguns anos, logo, são necessários mais estudos atualizados na área para que possamos chegar a uma conclusão fechada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARRIENS, C. et al. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrition Journal*, Texas, v. 14, n.83, ago. 2015.
2. BELLO, K.J. et al. Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rev. Rheumatol Int, Baltimore*, v.33, n.11, p. 2789–2796, nov. 2013.
3. BORGES, M.C. et al. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos?. *Revista Bras Reumatol*, São Paulo, v.54, n.6, p.459-466, set.2014.
4. BORGES, M.C. et al. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition*, Belo Horizonte, v.28, p.1098-1103, jan.2012.
5. BORGES, M.C. et al. Ácidos graxos ômega-3, estado inflamatório e marcadores bioquímicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: estudo piloto. *Rev. Bras Reumatol*, São Paulo, v.57, n.6, p. 526-534, ago. 2016.
6. BRAGA, J. *Causas biológicas de depressão em doentes com Lupus Eritematoso Sistêmico: um estudo de revisão*. 2013-2014. Dissertação (Mestrado)-Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, Portugal, 2013-2014;
7. COMISSÃO DE LÚPUS, Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Cartilha da SBR*. Disponível em: <file:///K:/TCC/2011LES_Cartilha.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2017.
8. COSTI, L.R. et al. Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. *Revista Brasileira de Reumatologia*, Pará, maio.2017.
9. DAVIES, R.J. et al. Weight loss and improvements in fatigue in systemic lupus erythematosus: a controlled trial of a low glycaemic index diet versus a calorie restricted diet in patients treated with corticosteroids. *Lupus*; v. 21, p. 649-665, Londres, dez. 2012.
10. ELFIKY, S.A. et al. Protective effect of pumpkin seed oil against genotoxicity induced by azathioprine. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, Egito, v.65, p.289-298, dec.2012.
11. ELOI, M. et al. 25-Hydroxvitamin D Serum Concentration, Not Free and Bioavailable Vitamin D, Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Plos One*, São Paulo, v.12, n.1, p.1-10, jan.2017.

12. FAWZY, M. et al. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, Estados Unidos, v. 25, n.13, p.1456-1462, nov.2016.
13. GILL, J.M. et al. Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *American Family Physician*, v.68, n.11, p. 2179-2186, dez.2003.
14. GOTTSCHALK, T.A. et al. Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*, Austrália, v.6, n.550, p.1-14, out.2015.
15. HSIEH, C.C. et al. Opposite effects of low and high dose supplementation of vitamin E on survival of MRL/lpr mice. *Nutrition*, China, v.21, p. 940-948, nov. 2005.
16. KLACK, K. et al. Dieta e aspectos nutricionais no lúpus eritematososistêmico. *Revista BrasReumatol*, São Paulo, v. 52, n. 2, p.384-408, 2012.
17. KLUMB, E.M. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista BrasReumatol*, São Paulo, v.55, n.1, p.1-21,2015.
18. LIMA, G.L. et al. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care & Research*, São Paulo, v.68, n.1, p.91-98, jan. 2016.
19. LOZOVVOY, M.A.B. et al. Fish Oil N-3 Fatty Acids Increase Adiponectin and Decrease Leptin Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Londrina, *Marine Drugs*, v. 13, p.1071-1083, fev. 2015.
20. MAESHIMA, E. et al. The efficacy of vitamin E against oxidative damage and autoantibody production in systemic lupus erythematosus: a preliminary study. *Clinical Rheumatology*, Japão, v.26, n.3, p. 401-404, dec.2006.
21. MOCARZEL, L.O.C et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Revisão das Manifestações Cardiovasculares. *Internacional Journalof Cardiovascular Science*, Rio de Janeiro, v.28, n.3, p.251-261,abr.2015.
22. MANOOR, M.K. et al. Honeybee royal jelly inhibits autoimmunity in SLE-prone NZB X NZW F1 mice. *Lupus*, Japão, v.18, n.1, p.44-52,jan.2009.
23. NIEVES, C.E.F et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: naUpdated Review. *Current Rheumatology Reports*, Nova Iorque, v.18, n.21, p.1-7,mar.2016.
24. PESTKA, J.J. et al. Comparative Effects of n-3, n-6 and n-9 Unsaturated Fatty Acid-Rich Diet Consumption on Lupus Nephritis, Autoantibody Production and CD4+ T Cell-Related Gene Responses in the Autoimmune NZBWF1

Mouse. PLOS One, Alemanha, v.9, n.6, jun. 2014.

25. REYNOLDS, J.A. et al. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus. *Scientific Reports*, Manchester, v.1, n.6, mar. 2016.
26. ROSSONI, C. *Perfil nutricional e metabólico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de um centro de referência*. 2009. Dissertação (Mestrado) – Programa de pós-graduação em Medicina e Ciências da Faculdade de Medicina da Pontifícia – Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.
27. SCRIVO, R. The role of dietary sodium intake on the modulation of T helper 17 cells and regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Plos One*, Japão, v. 12, n.9, set 2017.
28. TAM, L.S. et al. Effects of vitamins C and E on oxidative stress markers and endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus: a double blind, placebo controlled pilot study. *The Journal of Rheumatology*, Honk Kong, v. 32, n.2, p.275-282, fev. 2005.
29. WEIDENBUSCH, M. et al. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus. *Clinical Science*, v.131, p.625-634, 2017.
30. ZAHRAN, A.M. et al. Effects of royal jelly supplementation on regulatory T cells in children with SLE. *Food and nutrition*, Egito, v.60, n.32963, nov, 2016

